

Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (Часть II)

Г.В. Волгина

**Московский государственный медико-стоматологический университет,
г. Москва**

Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategies

Part II

G.V. Volgina

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, факторы риска, методы профилактики.

Пациент 62 лет с хроническим гломерулонефритом и артериальной гипертензией с 40-летнего возраста страдал ИБС: стенокардией напряжения ФК II–III. Перенес инфаркт миокарда (в 48 и 61 год), осложнившийся хронической постинфарктной аневризмой переднеперегородочной и верхушечной областей левого желудочка сердца и развитием хронической сердечной недостаточности ФК II (NYHA). Больного продолжала беспокоить стенокардия, в связи с чем ему было предложено проведение коронарной ангиографии с целью дальнейшего оперативного лечения (аорто-коронарное шунтирование). Перед процедурой коронарной ангиографии уровни Cr в сыворотке крови 397 мкмоль/л (СКФ по Кокрофту–Голту 16 мл/мин/1,73 м²), гемоглобина – 94 г/л. Через двое суток после проведения ангиографического исследования уровень Cr в сыворотке крови превысил 1000 мкмоль/л и стали нарастать симптомы хронической сердечной недостаточности: появились одышка в покое, тахикардия, влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, отеки ног, двухсторонний гидроторакс, увеличение размеров печени. Проводившееся лечение гемодиализом не привело к восстановлению исходной функции почек, и через 9 месяцев пациент умер при явлениях прогрессирующей сердечной недостаточности.

Несомненно, резкое ухудшение состояния, приведшее к летальному исходу, было спровоцировано введением рентгеноконтрастного средства при коронарографическом исследовании, развитием ОПН на фоне предшествующего нарушения функции почек. С учетом трудностей, возникающих при обследовании и лечении подобных пациентов, в данном обзоре поставлена задача проанализировать современные данные снижения риска контраст-индуцированной нефропатии.

Стратификация риска контраст-индуцированной

нефропатии (КИН)

В большинстве случаев рентгеноконтрастное исследование является планируемой процедурой, и клиническая значимость проблемы острого нарушения функции почек, развивающегося после применения рентгеноконтрастных средств (РКС), может быть сведена к минимуму при выявлении пациентов группы риска.

У всех пациентов, получающих РКС, должна быть оценена степень риска контраст-индуцированной нефропатии.

Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) [55], наличие предшествующего нарушения функции почек (уровень Cr в сыворотке >120 мкмоль/л; СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) и сахарного диабета связано с высокой степенью риска ОПН после применения РКС, как и сочетание трех и более состояний, перечисленных в табл. 1.

R. Mehran и соавт. [36] была предложена балльная оценка степени риска КИН перед проведением эндоваскулярных процедур, в последующем модифицированная B. Barrett и P. Parfrey [5]. К факторам риска авторы отнесли клинические состояния, связанные с пациентом (возраст старше 75 лет, наличие острой и застойной сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической болезни почек, анемии) и с процедурой исследования (тип, объем и способ введения РКС) (табл. 2). На основании суммарной оценки баллов определяется категория степени риска: низкая, умеренная, высокая и очень высокая. Соответственно вероятность острого снижения функции почек возрастает с увеличением суммарного балла риска. Так, при низкой

степени риска частота случаев КИН составляет 7,5%, а среди пациентов с очень высокой степенью – 57,3%.

Пациенты с нормальной почечной функцией и отсутствием признанных факторов риска КИН не нуждаются в профилактических вмешательствах перед рентгеноконтрастным исследованием. У пациентов с наличием факторов риска КИН проводится их стратификация и вычисляется отношение риска/пользы процедуры с применением РКС [10, 42]. В группе пациентов с высоким риском предпочтительно использовать альтернативные визуализирующие методы диагностики при условии, что они смогут обеспечить требуемую информацию.

Модифицируемые факторы риска

При решении вопроса о проведении рентгеноконтрастного исследования необходима оптимальная коррекция модифицируемых факторов риска. Назначение РКС не должно проводиться у пациентов с циркуляторным коллапсом или застойной сердечной недостаточностью, электролитными нарушениями (особенно при гипомagneзиемии) до тех пор, пока не будет скорректирован гемодинамический статус и уровень электролитов в сыворотке крови [6, 25].

Кроме того, перед назначением РКС (оптимально за 3–4 дня) должны быть отменены потенциально нефротоксичные препараты (например, нестероидные противовоспалительные средства, аминогликозиды, цисплатина, циклоспорин А, амфотерицин В, ингибиторы кальцинейрина), диуретики, возможно, иАПФ и препараты, блокирующие рецепторы ангиотензина (табл. 3). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется прекратить прием метформина за сутки до проведе-

Таблица 1

Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии (ESUR, 2003)

Факторы риска контраст-нефропатии
• Возраст >70 лет
• Сахарный диабет
• Повторное применение рентгеноконтрастного препарата
• Застойная сердечная недостаточность
• Цирроз печени
• Нефротический синдром
• Заболевания периферических сосудов
• Диуретики (особенно фуросемид)
• Нестероидные противовоспалительные средства, циклоsporин, аминогликозиды, амфотерицин и др.
• Артериальная гипертензия
• Гиперурикемия или гиперхолестеринемия
• Множественная миелома

Таблица 2

Стратификация риска острого снижения функции почек после чрескожного коронарного вмешательства

Фактор риска	Количество баллов
Систолическое АД <80 мм рт. ст. более 1 часа, инотропная поддержка или внутриаортальная контрпульсация в течение 24 ч после процедуры	5
Применение внутриаортальной контрпульсации	5
Сердечная недостаточность (NYHA III–IV ФК), отек легких в анамнезе или их сочетание	5
Возраст >75 лет	4
Гематокрит <39% (мужчины) или <36% (женщины)	3
Сахарный диабет	3
Объем контрастного препарата	1 для каждого 100 мл
Креатинин сыворотки >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) или СКФ (по MDRD):	4
от 40 до <60 мл/мин/1,73 м ²	2
от 20 до 39 мл/мин/1,73 м ²	4
<20 мл/мин/1,73 м ²	6

Категория риска	Общее количество баллов в риске	Риск увеличения уровней Сг сыворотки >25%, ммг >0,5 мг/дл (44 мкмоль/л), %	Риск диализа, %
Низкий	5	7,5	0,04
Умеренный	от 6 до 10	14	0,12
Высокий	от 11 до 15	26,1	1,09
Очень высокий	16	57,3	12,6

Таблица 3

Предпроцедурные методы профилактики контраст-индуцированной нефропатии

<p>Прекращение лечения</p> <p>Отменить нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, противовирусные препараты и т. д.), диуретики, метформин при сахарном диабете</p>
+
<p>Контрастное средство</p> <p>Низкоосмолярное или изоосмолярное. Рассчитать эффективный наименьший объем</p>
+
<p>Мониторирование уровней креатинина и электролитов</p> <p>Определение уровня креатинина перед исследованием и ежедневно в течение 48–72 часов после исследования</p>
+
<p>Гидратация</p> <p>0,9% хлорид натрия или 150 мэкв/л бикарбоната натрия внутривенно, 1 мл/кг/ч в течение 6–12 часов перед процедурой и в течение 12–24 часов после процедуры</p>
+
<p>N-ацетилцистеин</p> <p>600 или 1200 мг перорально дважды в сутки перед процедурой и в день процедуры или 150 мг/кг внутривенно в течение 5 часов или 50 мг/кг внутривенно более 4 часов</p>

ния исследования и в течение 2–3 дней в последующем. Считают, что при остром нарушении функции почек может развиваться бигуанид-обусловленный молочный ацидоз, летальность при котором составляет до 50%.

Выбор рентгеноконтрастных средств

Как было продемонстрировано в больших клинических исследованиях, основную роль в развитии КИН играют осмолярность, объем и повторное применение через короткий интервал времени РКС. Если контраст должен быть назначен при наличии некорректируемого или нескорректированного фактора риска, необходимо проводить мониторинг уровней Сг сыворотки с расчетом СКФ до и через 48–72 часа после процедуры обследования.

Если назначение контраста считают соответствующим у пациентов с высоким риском (сахарный диабет и/или предшествующая почечная недостаточность), наиболее важно **использовать гипоосмолярные (омнипак) или изоосмолярные (визипак) РКС**, снижающие риск КИН по сравнению с высокоосмолярными контрастами [4, 9, 15, 44].

Экспериментальные исследования показали, что 50% летальная доза (LD₅₀) высокоосмолярного (diatrizoate) контраста составляет 7,6 г йода/кг веса (г/кг), тогда как для низкоосмолярного контраста (iohexol) она составляет 24,2 г/кг. К сожалению, влияние дозы РКС на человеческую почку остается неясным. Однако соотношение между дозой РКС и риском развития нефропатии определяется, по-видимому, не линейной зависимостью, а определенной пороговой величиной дозы контраста, зависимой от функции почек. При проведении диагностических коронарных исследований объем используемого РКС, как правило, не превышает 100 мл, что значительно меньше, чем у пациентов, подвергающихся интервенционным процедурам (приблизительно 250–300 мл) [30]. Установлена также положительная корреляционная связь между используемым объемом РКС и частотой КИН [44]. Например, превышение определенного максимального объема контраста связано с 12-кратным увеличением риска возникновения потребности ГД.

Исходя из вышесказанного, **необходимо применять контраст в минимально эффективном количестве** и при расчете его количества учитывать массу тела и уровень Сг в сыворотке крови пациента. Это диктует необходимость строгого соблюдения правил расчета количества РКС, для чего используют следующую формулу:

Максимальный объем РКС = 5 мл × [вес тела (кг) / Сг сыворотки (мкмоль/л) ÷ 88,4].

Профилактическая терапия КИН классифицируется в зависимости от представленных клинических доказательств на три уровня: хорошо аргументированная, с противоречивыми и с ограниченными клиническими доказательствами.

Терапия с аргументированными клиническими доказательствами

Гидратация

Адекватная гидратация перед процедурой рентгеноконтрастного исследования является наиболее простой и эффективной превентивной мерой, что доказано в больших исследованиях, включавших внутривенную гидратацию в клинические протоколы при оценке использования различных профилактических режимов КИН [38, 44, 55, 56].

Расширение внутрисосудистого объема у пациентов с высоким риском может быть достигнуто внутривенной инфузией 0,45–0,9% растворов хлорида натрия или бикарбоната натрия (154 ммоль/л). Однако оптимальное количество, способ, длительность введения растворов и сравнительная эффективность разных средств гидратации остаются недостаточно выясненными.

В исследовании эффективности хлорида натрия, маннитола и фуросемида в профилактике КИН после коронарной ангиопластики у пациентов с почечной недостаточностью случаи нефропатии были существенно ниже среди пациентов, получающих один раствор хлорида натрия (11%), чем среди тех, кто получал раствор хлорида натрия с маннитолом (28%) или фуросемидом (40%) [48]. В то же время частота КИН у пациентов с предшествующими заболеваниями почек, которые не получали стандартную гидратацию солевыми растворами, была также значительно выше, чем у получавших ее [15, 33, 44].

При сравнительном исследовании эффективности изотонического раствора хлорида натрия и 0,45% раствора, вводимых перед процедурой в течение 24 часов в дозе 1 мл/кг/ч, отмечено менее значительное повышение уровня Сг сыворотки после введения РКС при применении изотонического раствора. На большую **эффективность применения для гидратации 0,9% раствора хлорида натрия** по сравнению с 0,45% указывают также исследования 1620 пациентов, которым проводилась коронарная ангиография [39].

Сравнительная оценка способа проведения гидратации указывает на явное **преимущество внутривенного введения перед пероральным**. Так, в одном из исследований отмечено увеличение уровня Сг сыворотки более чем на 0,5 мг/дл у 34,6% пациентов при пероральном назначении по сравнению с 3,7% при внутривенном введении раствора натрия хлорида в течение 24 часов, начинающемся за 12 часов до применения РКС. Однако при этом необходимо учитывать, что режим внутривенного введения жидкости является подходящим для пациентов, которые не имеют застойной сердечной недостаточности или не могут пить и принимать пищу до проведения процедуры. Если нет противопоказаний, необходимо свободное потребление жидкости. По крайней мере, можно рекомендовать прием 500 мл воды или напитков перед и 2400 мл в течение последующих 24 часов после рентгеноконтрастного исследования. В условиях жаркого климата требуется более высокое потребление жидкости, обеспечивающее диурез не менее 1 мл в минуту.

Было выдвинуто предположение, что ошелачивание канальцевой жидкости может быть необходимо с целью снижения уровней рН-зависимых свободных радикалов кислорода. В одном из исследований было установлено, что повышение уровня Сг более чем на 25% в течение двух дней после применения РКС менее вероятно при инфузии изотонического раствора бикарбоната на-

трия, чем изотонического раствора хлорида натрия.

В проспективном одноцентровом рандомизированном исследовании 119 пациентов G. Merten и соавт. [37] установили, что КИН развивается существенно реже при использовании бикарбоната натрия (1,7%) по сравнению с группой пациентов, получающих превентивную терапию раствором хлорида натрия (13,6%). Несмотря на то что для подтверждения этих результатов требуется большое многоцентровое исследование, **при проведении гидратации пациентов высокого риска бикарбонат натрия можно рассматривать как эффективную и безопасную альтернативу изотоническому раствору хлорида натрия.**

Данные о длительности периода гидратации варьируют от 2–12 часов перед и до 6–24 часов после процедуры с применением РКС. Однако большинство исследователей придерживаются рекомендаций, приведенных в табл. 3.

Терапия с противоречивыми клиническими доказательствами

В последние годы в ряде клинических исследований установлена роль антиоксидантных средств (ацетилцистеина и аскорбиновой кислоты) в предупреждении КИН.

Профилактическое действие **N-ацетилцистеина** (*N-acetylcysteine*) обусловлено его прямым вазодилатирующим эффектом на сосуды почки, предупреждающим ухудшение почечной гемодинамики, и антиоксидантным эффектом, предотвращающим прямое оксидативное повреждение тканей [22]. Действие N-ацетилцистеина (НАС) было изучено в популяции пациентов с умеренным и высоким рисками, включающими диабет, повышенный базальный уровень Сг и объем вводимого РКС [2, 26, 54, 62]. В нескольких проспективных рандомизированных исследованиях наилучший профилактический эффект НАС достигнут у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью [26, 47]. M. Terel и соавт. [54] рандомизировали 83 пациента, которые получали НАС (600 мг дважды в день за сутки перед применением РКС и в день процедуры) или плацебо. Повышение уровня креатинина более чем на 0,5 мг/дл отмечено только у 2% пациентов, получавших НАС, по сравнению с 21% случаев в контрольной группе ($p < 0,01$).

В то же время В. Briguori и соавт. [8] не установили существенных различий в частоте КИН в группе пациентов, получающих НАС, по сравнению с группой контроля (6,5 и 11% соответственно; $p = 0,22$). Однако отмечено, что в подгруппе пациентов с использованием НАС и объемом РКС < 140 мл КИН развивалась значительно реже в сравнении с контролем. Различий между группами больных, у которых при обследовании объем РКС превысил 140 мл, в данном исследовании продемонстрировано не было.

Несмотря на то что лучший эффект НАС наблюдался у пациентов, получающих низкие дозы контраста, в недавних исследованиях с использованием высоких доз контраста получены противоречивые результаты. L. Diaz-Sandoval и соавт. [11] установили положительные эффекты НАС в сочетании с использованием больших доз контраста при катетеризации сердца. В данном

исследовании пациенты были рандомизированы на получающих НАС (600 мг орально перед зондированием сердца и 600 мг дважды в сутки в течение 36 часов после процедуры) и плацебо. Всем пациентам в этом исследовании вводили 0,45% раствор хлорида натрия со скоростью 1 мл/кг/ч в течение 2–12 часов до и в течение 12 часов после процедуры. Частота КИН была значительно ниже в группе пациентов, получающих НАС, по сравнению с плацебо (8 и 45% соответственно; $p = 0,005$).

Однако в ряде исследований, сравнивающих эффект раствора хлорида натрия, НАС или совместного применения хлорида натрия и НАС, существенных различий в частоте КИН не было выявлено [3, 7].

Таким образом, анализ данных, имеющихся в литературе, свидетельствует о том, что применение НАС эффективно у пациентов с относительно низким риском КИН (небольшой объем контраста, диагностические процедуры), но его роль у пациентов высокого риска (большой объем контраста, сложные процедуры ангиопластики) все еще нуждается в дальнейшем исследовании. Препарат назначается в дозе 600 мг, а у пациентов с диабетом и/или ХПН – в дозе 1200 мг два раза в день за сутки до применения РКС и в день проведения процедуры на фоне адекватной гидратации солевыми растворами. Необходимы дополнительные исследования, чтобы настоятельно рекомендовать НАС для профилактики КИН.

Антагонисты аденозина

В патогенезе КИН особая роль принадлежит стимулированному РКС эндогенному аденозину, вызывающему и усиливающему констрикцию афферентных артериол, уменьшение почечного кровотока и перфузионного давления в клубочках. Был проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния антагонистов аденозина (**теофиллин и аминофиллин**) в предотвращении острого нарушения функции почек [13, 20, 40, 46].

Результаты исследований оказались противоречивыми. Так, было продемонстрировано более редкое развитие КИН среди пациентов, получающих теофиллин, по сравнению с плацебо (4 и 16% соответственно; $p = 0,046$) [21], особенно среди больных сахарным диабетом [24]. R. Katholi и соавт. отметили, что теофиллин в дозе 2,88 мг/кг (каждые 12 часов в течение 2 суток) в сочетании с гидратацией раствором хлорида натрия (1 мл/кг/ч за 12 часов до и в течение 12 часов после процедуры) предупреждает снижение СКФ по сравнению с плацебо [25].

В противоположность полученным данным другие исследователи не выявили профилактический эффект антагонистов аденозина [12]. N. Shammah и соавт. [46] при ретроспективном анализе не установили различий в частоте КИН среди пациентов, не получавших аминофиллин и получавших его перед введением РКС внутривенно в дозе 200 мг. В целом ряде исследований также было отмечено, что применение аминофиллина [1] и теофиллина [24] не имеет никакого преимущества в уменьшении частоты КИН по сравнению с рутинной гидратацией хлоридом натрия.

Таким образом, учитывая противоречивую инфор-

мацию, полученную в клинических исследованиях, **в настоящее время использование теофиллина в качестве профилактической меры КИН не рекомендуется.**

В заключение следует отметить необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения роли антагонистов аденозина, недорогой и быстродействующей альтернативы другим методам предотвращения КИН. Противоречивость полученных результатов может быть обусловлена существующими разногласиями в определении КИН, оценке функции почек, используемых РКС и их объемов, дозах и способах применения препаратов.

Фенолдопам, селективный агонист допамин-1-рецепторов, вызывает вазодилатацию периферических, мезентериальных и почечных артерий [5, 34, 57, 60]. Установлен факт большего увеличения фенолдопамом кровотока в медулярной области почки, чем в корковой [28]. В соответствии с патогенетическим механизмом медулярной гипоксии в развитии КИН изучено влияние фенолдопама, увеличивающего почечный кровоток и СКФ, в предотвращении ОПН. В ранних ретроспективных исследованиях был выявлен его положительный эффект [28, 34]. Однако ретроспективные исследования должны интерпретироваться с предостережением.

В более поздних рандомизированных проспективных исследованиях получены противоречивые результаты [3, 27, 52, 53]. J. Tumlin и соавт. [57] рандомизировали 45 пациентов, получающих гидратацию 0,45% хлоридом натрия или сочетанной терапией 0,45% хлорида натрия с фенолдопамом в дозе 0,1 мг/кг/мин в течение 1 часа перед введением РКС. Оценка почечного кровотока была первичной конечной точкой, в то время как КИН оценивалась во вторую очередь (увеличение уровня Cr на 0,5 мг/дл или на 25% от базового уровня в течение 48 часов). Почечный кровоток увеличился значительно больше в группе, получающей фенолдопам, по сравнению с группой пациентов, которым вводился раствор хлорида натрия (33,2 и 15,8% соответственно, $p < 0,05$). Частота КИН не имела существенных различий, хотя отмечалась тенденция к снижению КИН у пациентов, получающих фенолдопам (41 и 21% соответственно, $p = 0,148$). В недавнем проспективном исследовании A. Kipi и соавт. [28] оценили результаты действия этого препарата у 260 пациентов, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Все пациенты получали стандартную гидратацию 0,45% раствором натрия и фенолдопам в дозе 0,1 мг/кг/мин в течение 15 минут до процедуры и в течение 6 часов после нее. Только у 10 из 260 пациентов (3,8%) развилась КИН, что значительно реже, чем в других исследованиях. Учитывая отсутствие группы сравнения, полученные результаты трудно интерпретировать.

В противоположность два недавних проспективных рандомизированных исследования не установили положительный эффект применения фенолдопама [3, 52].

В связи с отсутствием достаточных клинических доказательств фенолдопам не может быть рекомендован для использования в качестве профилактического средства КИН.

Терапия с ограниченными

клиническими доказательствами

В литературе широко обсуждается возможность применения **блокаторов кальциевых каналов**, расширяющих преимущественно афферентные артериолы клубочков, как превентивных средств у пациентов, проходящих процедуры с использованием РКС [14, 40, 49].

В двух исследованиях, выполненных J. Rodicio и соавт. [43] и D. Russo и соавт. [45], было изучено сублингвальное действие нифедипина за 10–30 минут до назначения РКС. В исследовании J. Rodicio и соавт. у пациентов ($n = 20$), получивших перед рентгеноконтрастной процедурой нифедипин, не было существенного увеличения уровня Cr, в то время как в группе плацебо отмечено его увеличение. В то же время в данной работе отсутствует информация об использовании гидратации солевыми растворами, что не позволяет достоверно интерпретировать полученные результаты. В исследовании D. Russo и соавт. отмечено увеличение почечного кровотока после применения РКС у пациентов ($n = 30$), получивших нифедипин, в то время как у пациентов в группе плацебо установлено его уменьшение [45].

В двух других исследованиях использовался более длительно действующий блокатор кальциевых каналов – нитрендипин. M. Wilfling и соавт. [62] и H. Neumaier и соавт. [41] назначали нитрендипин в течение 3 дней до рентгеноконтрастной процедуры и сравнивали с плацебо. В обоих случаях было существенное снижение СКФ в группе плацебо по сравнению с незначительным или отсутствующим ее уменьшением в группе, принимавшей нитрендипин. Подобно исследованиям с нифедипином в данной работе также не было упомянуто превентивное использование гидратации.

Позже B. Spangberg-Viklund и соавт. [49] рандомизировали 27 пациентов, получающих фелодипин XR (*Plendil*) или плацебо. У всех больных проводилась гидратация (2000 мл/24 ч до и после ангиографии). Пациенты получали фелодипин 10 мг или плацебо за 4 часа до процедуры. У пациентов, принимавших фелодипин, было отмечено существенное повышение уровня Cr по сравнению с плацебо.

Несмотря на то что в некоторых из представленных работ показан потенциальный эффект блокаторов кальциевых каналов в предотвращении КИН, необходимо проведение крупномасштабных исследований прежде, чем рекомендовать их применение у пациентов перед рентгеноконтрастным исследованием.

Диуретики

Хорошо разработанных исследований в изучении влияния мочегонных средств на профилактику КИН проведено немного. Наиболее часто изучалось действие двух диуретиков – фуросемида и маннитола.

Фуросемид – петлевой диуретик, как полагают, ингибирует реабсорбцию натрия и уменьшает метаболическое повреждение клеточных почечных канальцев в медулярной части почки [40, 48, 51, 60]. Маннитол – осмотический диуретик стимулирует продукцию предсердного натрийуретического пептида (ANP) и внутрипочечных вазодилатирующих простагландинов, увеличивающих почечный кровоток [30, 51]. Остается неясным, происходит ли увеличение почечного кро-

вотока в медуллярной или корковой области почки, что имеет клиническое значение в разработке методов профилактики КИН.

Небольшое рандомизированное исследование, выполненное J. Weinstein и соавт. [61], оценило 18 пациентов с базовым уровнем Cr 1,6 мг/дл. Восемь больных получали нормальную гидратацию солевым раствором и фуросемид (средняя доза 110 мг), в то время как 10 пациентов – терапию, основанную на предпочтении врача. Различий в количестве введенных солевых растворов между группами не было. Установлено, что применение фуросемида вызывало существенное снижение функции почек (25% увеличение уровня Cr в течение 24 часов) по сравнению с группой контроля.

R. Solomon и соавт. [48] оценили 78 пациентов с ХПН, которым проводилась ангиография. Больные были рандомизированы в зависимости от назначенной терапии: маннитол плюс солевой раствор, фуросемид плюс солевой раствор и один солевой раствор. Все пациенты получили 0,45% солевой раствор (1 мл/кг/ч в течение 12 часов до ангиографии и 12 часов после). Острая почечная недостаточность развилась у 3 пациентов в группе с солевым раствором (11%), у 7 – в группе с маннитолом (28%) и у 10 – в группе с фуросемидом (40%). Только группа пациентов, получающих фуросемид, имела существенное различие по сравнению с группой, применявшей солевой раствор ($p = 0,02$). Вывод о том, что назначение фуросемида в дополнение к гидратации солевым раствором не только не дает никакой дополнительной выгоды в предотвращении КИН, но может быть вредно, также был подтвержден и исследованиями M. Stevens и соавт. [51].

Результаты исследований с использованием маннитола были также неутешительны подобно вышеупомянутым исследованиям с фуросемидом, что в некоторых случаях может быть объяснено отрицательным балансом жидкости [61].

Таким образом, **форсированный диурез фуросемидом, маннитолом или их комбинацией во время применения РКС связан с более высокой частотой КИН** по сравнению со стандартной гидратацией солевыми растворами. Использование диуретиков в профилактике КИН в настоящее время не оправдано.

Допамин проявляет различную активность в зависимости от дозы. В низких дозах (1–3 мкг/кг/мин) допамин активизирует два типа рецепторов допамина (DA) – DA-1 и DA-2. В средних дозах (5–10 мкг/кг/мин) допамин активизирует бета-адренергические рецепторы. Наконец, в высоких дозах (10–20 мкг/кг/мин) допамин стимулирует бета- и преимущественно альфа-адренорецепторы. Активация DA-2-рецепторов сопровождается вазоконстрикцией, в то время как активация DA-1-рецепторов увеличивает натрийурез и почечный кровоток. Низкие дозы допамина, как полагают, являются селективными для DA-1-рецепторов, и этот факт был использован для обоснования применения допамина в предотвращении КИН [16, 60].

В некоторых исследованиях продемонстрирована потенциальная выгода в использовании допамина [18, 23], в то время как в других получены противоречивые результаты [1, 16].

A. Karoor и соавт. [23] рандомизировали 40 пациен-

тов с диабетом, намеченных для проведения коронарной ангиографии, в группу допамина или плацебо. Ни у одного из пациентов в группе допамина не было повышения уровня $\text{Cr} > 25\%$ от базовых значений по сравнению с 50% пациентов, получающих плацебо. В другом проспективном рандомизированном исследовании S. Hans и соавт. [18] оценили 55 пациентов (40% имели диабет) с ХПН, подвергшихся ангиографии. Пациенты были рандомизированы на группы, получающие допамин или равный объем солевого раствора. Установлено более редкое развитие КИН среди пациентов, которым назначали допамин, по сравнению с группой контроля.

В отличие от исследований, показавших потенциальную выгоду применения допамина, другие исследования не подтвердили данный вывод [1, 16].

С учетом имеющихся противоречий относительно эффективности допамина в предотвращении КИН его использование не может быть поддержано в настоящее время.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)

Во многих исследованиях и нескольких обзорных статьях ингибиторы АПФ были идентифицированы как фактор риска КИН из-за их потенциальной возможности снижения почечной функции. R. Gupta и соавт. [17] бросили вызов этой концепции, оценивая применение каптоприла перед рентгеноконтрастным исследованием. Авторы выдвинули гипотезу, что снижение почечного кровотока после введения РКС может происходить вследствие активации ренин-ангиотензиновой системы, вызывающей констрикцию афферентных артериол, и они предположили, что ингибиторы АПФ могут уменьшить этот эффект. С этой целью пациенты были рандомизированы ($n = 71$) на группу, получающую каптоприл, и группу контроля. Обе группы хорошо гидратировались введением солевых растворов (1 мл/кг/ч в течение 3 часов до ангиографии и в течение 6 часов после). Было установлено существенное уменьшение частоты КИН у пациентов, которые получили каптоприл, по сравнению с группой контроля (6 и 29% соответственно, $p < 0,02$).

Несмотря на то что результаты данного исследования представляют определенный интерес, необходимо провести больше исследований для лучшего понимания механизмов взаимоотношения ингибиторов АПФ и РКС.

В качестве профилактических средств КИН было предложено использование предсердного натрийуретического пептида, блокаторов рецепторов эндотелина, простагландина E_1 , однако доказательная база их эффективности недостаточна [31, 32, 59].

Превентивный гемодиализ или гемофильтрация

Роль гемодиализа у пациентов высокого риска КИН остается сомнительной. Установлено, что профилактический гемодиализ у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, снижая концентрацию РКС в плазме, не уменьшает риск развития нефропатии, вызванной РКС [50]. Гемодиализ может вызвать

гиповолемию и, следовательно, усилить повреждение ишемизированной почки, замедлить восстановление почечной функции.

Проведение гемофильтрации перед и после рентгеноконтрастного исследования пациентам группы очень высокого риска (уровни Сг сыворотки >4 мг/дл, многократные исследования с большими объемами РКС) было значительно более эффективно в предупреждении острого нарушения функции почек, чем гидратация солевыми растворами (5 и 50% соответственно, $p < 0,001$). Установлено, что внутригоспитальная летальность также была значительно ниже среди пациентов с гемофильтрацией, чем в группе контроля (2 и 14% соответственно). Значительный эффект превентивной гемофильтрации в профилактике КИН объясняют фактами применения гепарина и гемодинамической стабильностью (сохранение объема циркулирующей крови, предотвращение гипоперфузии почек) [19, 35]. Уровень Сг сыворотки прямо зависит от применяемого экстракорпорального вмешательства, а взаимоотношения между используемыми методами и снижением летальности остаются неясными. Таким образом, несмотря на снижение частоты КИН у пациентов высокого риска при проведении превентивной гемофильтрации, этот метод профилактики не имеет широкого применения в клинической практике. Полученные результаты также требуют подтверждения.

Заключение

Увеличение числа диагностических и терапевтических процедур с использованием контрастных средств делает профилактику КИН очень важной задачей. Самая эффективная стратегия предотвращения этого осложнения – оценка соотношения показаний и противопоказаний к процедуре, степени риска, устранение или снижение влияния модифицируемых факторов риска.

Перед применением контраста и через 48–72 часа после исследования необходимо исследование почечной функции. У пациентов с некорректируемыми факторами риска целесообразно использовать гипоосмолярные или изоосмолярные контрасты в минимально возможной дозе. **Все пациенты должны получить адекватную гидратацию.** N-ацетилцистеин является эффективным средством профилактики КИН. В особых условиях, когда диагностическая процедура с применением РКС выполняется у пациентов очень высокого риска, превентивная гемофильтрация показывает хорошие краткосрочные и отдаленные результаты.

Преимущества фармакологической профилактики оказались ограниченными. К сожалению, еще не найдено ни одной фармакологической композиции, которую по эффективности можно было бы сравнить с гидратацией.

Необходимо дальнейшее проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований для определения эффективных мер профилактики КИН.

Литература

1. *Abizaid AS, Clark C.E., Mintz G.S.* et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol*

1999; 83: 260–263.

2. *Agrawal M, Stouffer GA.* Contrast-induced nephropathy after angiography. *Am Med Sci* 2002; 323 (5): 252–255.

3. *Allaqaband S, Tumuluri R, Malik A.M.* et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 57: 279–283.

4. *Aspelin P, Aubry P, Fransson S.G.* et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 491–499.

5. *Barrett B.J., Parfrey P.S.* Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med* 2006; 354 (4): 379–386.

6. *Barrett B.J.* Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 125–137.

7. *Boccalandro F, Ambad M, Smalling R.W., Sdringola S.* Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003; 58: 336–341.

8. *Briguori C, Manganelli F, Scarfato P.* et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298–303.

9. *Chalmers N., Jackson R.W.* Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701–703.

10. *Cox C.D., Tzikouris J.P.* Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 327–337.

11. *Diaz-Sandoval L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W.* Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am Coll Cardiol* 2002; 89 (3): 356–358.

12. *Erley C.M., Duda S.H., Rehfuss D.* et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with preexisting renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1146–1149.

13. *Erley C.M., Duda S.H., Schlepckow S.* et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45: 1425–1431.

14. *Esnault V.L.* Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1362–1364.

15. *Esplugas E., Cequier A., Gomez-Hospital J.A.* et al. Comparative tolerability of contrast media used for coronary interventions. *Drug Saf* 2002; 25 (15): 1079–1098.

16. *Gare M., Haviv Y.S., Ben-Yehuda A.* et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1682–1688.

17. *Gupta R.K., Kapoor A., Tewari S.* et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521–526.

18. *Hans S.S., Hans B.A., Dhillon R., Dmuckowski C., Glover J.* Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with preexisting renal insufficiency. *Am Surg* 1998; 34: 1682–1688.

19. *Heyman S.N., Reichman J., Brezis M.* Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34: 685–691.

20. *Huber W., Ilgmann K., Page M.* Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223: 772–779.

21. *Huber W., Jeschke B., Page M.* et al. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1200–1209.

22. *Jones A., Haynes W., MacGilchrist A.J.* et al. N-acetyl-cysteine (NAC) is a potent peripheral vasodilator [abstract]. *Gut* 1994; 35 (Suppl. 5): S10.

23. *Kapoor A., Sinha N., Sharma R.K.* et al. Use of dopamine in prevention of contrast-induced acute renal failure: a randomized study. *Int J Cardiol* 1996; 53: 233–236.

24. *Kapoor S., Kumar S., Gullati* et al. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1936–1941.

25. *Katboli R.E., Taylor G.J., McCann W.P.* et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17–22.

26. *Kay J., Chow W.H., Chan T.M.* et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 553–558.

27. *Kini AS, Mitre CA, Kamran M* et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol* 2002; 89: 999–1002.
28. *Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M* et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 55: 169–173.
29. *Koch JA, Plum J, Grabensee B* et al. Prostaglandin E₁: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43–49.
30. *Korr KS, Reitman A*. Renal implications of percutaneous coronary intervention. *Semin Nephrol* 2001; 21 (1): 36–46.
31. *Kurnik BR, Allgren RL, Genter F.C* et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (4): 674–680.
32. *Liss P, Carlsson P.O, Nygren A* et al. ET-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia. *Acta Radiologica* 2003; 44: 111–117.
33. *Maddox T.G*. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1229–1234.
34. *Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V*. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001; 53: 341–345.
35. *Marenzi G, Marana I, Lauri G* et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.
36. *Mebran R, Aymong E.D, Nikolsky E* et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
37. *Merten GJ, Burgess W.P, Gray L.V* et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
38. *Morcos SK, Thomsen H.S, Webb J.A.W* and members of contrast media safety committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast-media-induced nephrotoxicity: A consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602–1613.
39. *Muller C, Buerkle G, Buettner H* et al. Prevention of contrast-media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329–336.
40. *Murphy S.W, Barrett B.J, Parfrey P.S*. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177–182.
41. *Neumayer H.H, Junge W, Kufner A, Wening A*. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030–1036.
42. *Rezkalla S.H*. Contrast Nephropathy. *Clinical Medicine* 2003; 1: 301–304.
43. *Rodicio J.L, Morales J.M, Ruilope L.M*. Calcium antagonists and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 81–86.
44. *Rudnick M.R, Goldfarb S, Wexler L* et al. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254–261.
45. *Russo D, Testa A, Della Volpe L, Sansone G*. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron* 1990; 55: 254–257.
46. *Shammas N.W, Kapalis M.J, Harris M* et al. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invas Cardiol* 2001; 13: 738–740.
47. *Shyu K.G, Cheng J.J, Kuan P*. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1383–1388.
48. *Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P*. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331 (21): 1416–1420.
49. *Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T* et al. Does prophylactic treatment with felodopine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 63–68.
50. *Stemer G, Fremby B, Kukus J, Nyman U*. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast medium nephropathy? *Scand Urol Nephrol* 2000; 34: 323–326.
51. *Stevens M, McCullough P, Tobin K* et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403–411.
52. *Stone G, McCullough P, Tumlin J* et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284–2291.
53. *Stone G.W, McCullough P, Tumlin J* et al. A prospective, randomized placebo-controlled multicenter trial evaluating fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: the CONTRAST trial (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (6): 84A–85A.
54. *Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C* et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.
55. *Thomsen H.S, Morcos S.K*. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *British Journal of Radiology* 2003; 76: 513–518.
56. *Trivedi H.S, Moore H, Nasr S* et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93 (1): 29–34.
57. *Tumlin J.A, Wang A, Murray P.T, Matbur V.S*. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; 143: 894–903.
58. *Vogt B, Ferrari P, Schonbolzer C* et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–698.
59. *Wang A, Holcslaw T, Bashore T.M* et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675–1680.
60. *Waybill M.M, Waybill P.N*. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3–9.
61. *Weinstein J.M, Heyman S, Brezis M*. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62: 413–415.
62. *Weisberg L.S, Kurnik P.B, Kurnik B.R*. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259–265.
63. *Wilfling M, Kampf D, Jun M.S, Junge W*. Nitrendipine and nephrotoxicity of non-ionic contrast media: a randomized controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 1991; 3: 671–679.